

PR-62

**СОПРЯЖЕННЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРЕДСКАЗАНИЯ
КОНСТАНТЫ ТАУТОМЕРНОГО РАВНОВЕСИЯ
И КОНСТАНТЫ КИСЛОТНОСТИ**

А. Рахимбекова, Д. В. Занков, Т. Р. Гимадиев, Р. И. Нугманов, Т. И. Маджидов, М. А. Казымова, И. И. Баскин, А. Варнек

*Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казанский федеральный университет, 420008,
Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
E-mail: asima.astana@outlook.com*

В данной работе предложена и реализована методология совместного моделирования и предсказания двух линейно связанных величин на примере константы кислотности и константы прототропного таутомерного равновесия. Соответствующее уравнение М. И. Кабачникова, открытое советским химиком и связывающее данные характеристики, используется почти во всех хемоинформатических инструментах предсказания константы таутомерного равновесия (TauThor MoKa [1], ChemAxon Tautomerizer [2]). Нами было показано, что качество таких расчетов достаточно низкое [3]. Проблема применения уравнения заключается в том, что некоторых таутомеров в равновесии очень мало, и определить их кислотность невозможно. Вероятность ошибки при их предсказании высока, и получаются неверные результаты.

В ходе текущей работы построены модели на основе множественной линейной регрессии и нейронных сетей для одновременного предсказания двух функционально-связанных величин. На данный момент предложенный нами метод моделирования является наилучшим по показателям R^2 и RMSE, позволяющим одновременно и надежно предсказывать кислотность соединений, в том числе различных таутомерных форм, и константу таутомерного равновесия [4]. Качество предсказаний подтверждено с использованием внешней тестовой выборки. Таким образом, предложенная методология совместного моделирования позволяет методами машинного обучения успешно использовать фундаментальные химические законы при предсказании свойств химических объектов (молекул и реакций).

Библиографический список

1. Milletti, F. Tautomer enumeration and stability prediction for virtual screening on large chemical databases / F. Milletti, L. Storchi, G. Sforna, S. Cross, G. Cruciani // J Chem Inf Model. – 2009. – Vol. 49. – P. 68–75.
2. Szegezdi, J. Tautomer generation. pKa based dominance conditions for generating dominant tautomers / J. Szegezdi, F. Csizmadia // 234th ACS Natl. Meet. Boston, MA, August 19-23. – 2007.
3. Gimadiev, T.R. Assessment of tautomer distribution using the condensed reaction graph approach / T. R. Gimadiev, T. I. Madzhidov, R. I. Nugmanov, I. I. Baskin, I. S. Antipin, A. Varnek // J Comput Aided Mol Des. – 2018. – Vol. 32. – P.401–414.
4. Zankov, D.V. Conjugated Quantitative Structure-Property Relationship Models: Application to Simultaneous Prediction of Tautomeric Equilibrium Constants and Acidity of Molecules / D. V. Zankov, T. I. Madzhidov, A. Rakhimbekova, T. R. Gimadiev, R. I. Nugmanov, M. A. Kazymova, I. I. Baskin, A. Varnek // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2019. – Vol. 59. – P. 4569-4576.

Исследование поддержано Министерством образования молодежи и спорта Чешской Республики, соглашение MSMT-5727/2018-2, а также Министерством высшего образования и науки Российской Федерации, соглашение 14.587.21.0049 (уникальный идентификатор проекта RFMEFI58718X0049).